

DEUTSCHES PATENTAMT



AUSLEGESCHRIFT 1 017 606

G 10611 IVb/12 o

ANMELDETAG: 27. DEZEMBER 1952

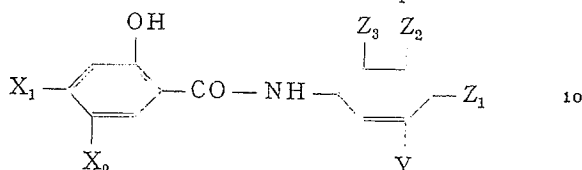
BEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 17. OKTOBER 1957

1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von baktericiden Salicylaniliden, die sich sehr gut als Wirksubstanz in Desinfektionsmitteln eignen.

Es wurde gefunden, daß sich solche Salicylanilide durch besonders stark baktericide Eigenschaften auszeichnen, 5 die der folgenden allgemeinen Formel entsprechen:



in der X_1 Wasserstoff, Chlor oder, wenn X_2 ein Chloratom ist, auch eine Methylgruppe und X_2 Wasserstoff oder Chlor bedeutet, wobei einer der Substituenten X_1 oder X_2 Chlor sein muß und Y Wasserstoff, Chlor oder Trifluor- 15 methyl, Z_1 , Z_2 , Z_3 Wasserstoff oder Chlor oder Z_3 auch eine Methylgruppe bedeuten können, wobei Z_3 und Y Chloratome sind, wenn Z_1 Wasserstoff bedeutet, und wobei mindestens in einem der Paare X_1X_2 , YZ_1 oder Z_1Z_2 20 beide Symbole nicht Wasserstoff bedeuten. Sie werden dadurch hergestellt, daß man entsprechend substituierte, reaktionsfähige 2-Oxy- oder 2-Acyloxybenzoesäurederivate mit entsprechend substituierten Anilinen in an sich 25 bekannter Weise umsetzt und gegebenenfalls anschließend die O-Acylgruppe abspaltet.

Als im erfindungsgemäßen Verfahren geeignete reaktionsfähige Benzoesäurederivate sind entsprechend substituierte 2-Oxy-benzol-1-carbonsäurehalogenide und 2-Acyloxybenzol-1-carbonsäurehalogenide zu nennen; insbesondere die entsprechenden Säurechloride kommen in Betracht. Werden 2-Acyloxybenzoylhalogenide verwendet, 30 so muß zum Schluß die Acyloxygruppe unter milden Bedingungen zur Hydroxylgruppe verseift werden, beispielsweise mit nichtkaustischen Alkalien in wäbrigem oder organisch-wäbrigem Mittel. Es ist im erfindungsgemäßen Verfahren nicht nötig, von den Carbonsäurehalogeniden selbst auszugehen. Eine bereits bekannte und besonders vorteilhafte Herstellungsmethode besteht viel- 40 mehr darin, daß man die geeigneten 2-Oxybenzoesäuren zusammen mit den erfindungsgemäß verwendbaren Chloraminobenzolverbindungen in inerten organischen Lösungsmitteln, wie Toluol, Chlorbenzol, Nitrobenzol oder Kerosin, mit wasserentziehenden Mitteln, wie Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid, zweckmäßig in Gegenwart von geringen Mengen von Aluminiumchlorid erhitzt.

Im erfindungsgemäßen Verfahren sind beispielsweise folgende chlorierte 2-Oxybenzol-1-carbonsäuren bzw. ihre 50 acylierenden Abkömmlinge brauchbar: 4- oder 5-Chlor-2-oxybenzol-1-carbonsäure, 4-Methyl-5-chlor-2-oxybenzol-1-carbonsäure, 4, 5-Dichlor-2-oxybenzol-1-carbonsäure.

Geeignete Aminobenzolverbindungen sind das 4-Chlor-

Verfahren zur Herstellung von baktericiden Salicylaniliden

Anmelder:

J. R. Geigy A.-G., Basel (Schweiz)

Vertreter: Dr. F. Zumstein, Patentanwalt,
München 2, Bräuhaustr. 4

Beanspruchte Priorität:

Schweiz vom 29. Dezember, 3. Januar und 28. November 1952

Dr. Jakob Bindler, Riehen, Basel,
und Dr. Ernst Model, Basel (Schweiz),
sind als Erfinder genannt worden

2

das 2, 4- oder 2, 5-Dichlor-, das 2, 4, 5-Trichloranilin oder das 3, 4-Dichlor-6-methylanilin. Besonders günstige Komponenten sind das 3, 4-Dichloranilin, das 3-Trifluor- 35 methyl-4-chloranilin, das 2, 3, 4-Trichloranilin und das 3, 4, 5-Trichloranilin.

Die erfindungsgemäßen Salicylanilide sind farblose, in wäbrig-alkoholischen Lösungen starker Alkalien schon in der Kälte lösliche Pulver. Sie weisen sehr gute baktericide Eigenschaften auf und sind für sich oder in Mischung mit anderen Stoffen, wie Reinigungsmitteln, Salbengrundlagen, Kremen, zum Desinfizieren von damit behandeltem Material geeignet.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung. Die Teile bedeuten, sofern nichts anderes vermerkt ist, Gewichtsteile, und die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben. Gewichtsteile stehen zu Volumteilen im gleichen Verhältnis wie Kilogramm zu Liter.

Beispiel 1

5-Chlorsalicylsäure-3', 4'-dichloranilid

43 Teile 5-Chlorsalicylsäure und 40 Teile 3, 4-Dichloranilin werden in 450 Teilen Chlorbenzol gelöst und 1 Teil Aluminiumchlorid und 15 Teile Phosphortrichlorid zugegeben. Diese Suspension wird so lange zum Sieden erhitzt, bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht, was nach ungefähr 2 bis 3 Stunden der Fall ist. Die chlorbenzolische Lösung wird dann mit Wasser vermischt und mit Soda auf pH 8 bis 8,5 gestellt. Das Chlorbenzol wird mit Wasserdampf abgeblasen und der Destillationsrückstand, nach dem Abfiltrieren und Trocknen, aus Chlorbenzol umkristallisiert. Das neue Anilid schmilzt bei 246 bis 248°.

4, 5-Dichlorsalicylsäure-3', 4'-dichloranilid

185 Teile 3, 4-Dichlorphenol-Natrium werden im Autoklav 3 Stunden bei 100 bis 110° unter vermindertem Druck getrocknet. Nach dem Abkühlen auf 35 bis 40° werden 8 Atm. CO₂ aufgepreßt, bis der Druck bestehen bleibt. Hierauf wird 6 Stunden auf 150 bis 160° erhitzt. Der abgekühlte Autoklavinhalt wird in 1000 Volumteilen Wasser aufgenommen und die 4, 5-Dichlorsalicylsäure mit Salzsäure ausgefällt. Sie besitzt nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol einen Schmelzpunkt von 206 bis 207°.

21 Teile 4, 5-Dichlorsalicylsäure werden mit 50 Teilen Benzol und 50 Teilen Essigsäureanhydrid vermischt. Dazu gibt man eine Spur eines Gemisches von Schwefelsäure und Eisessig und erhitzt auf 80 bis 90°. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, dann mit etwas Benzol und Wasser gewaschen und getrocknet. Die 2-Acetoxy-4, 5-dichlorbenzoesäure wird in Form weißer Kristalle vom F. = 163 bis 165° erhalten.

21,5 Teile 4, 5-Dichlor-2-acetoxy-benzoesäure werden mit 30 Teilen frisch destilliertem Thionylchlorid verrührt; dazu gibt man 0,1 Teil Pyridin in 1 Teil Benzol. Man rührt bei 45 bis 50° bis zur Beendigung der Umsetzung. Am Schluß wird noch mit wenig Benzol verdünnt und dann im Vakuum bei 50 bis 60° eingedampft.

Das als Ausgangssubstanz entstandene rohe Säurechlorid, ein schwachgelbliches Öl, wird in 400 Volumteilen Chlorbenzol suspendiert und mit 16 Teilen 3, 4-Dichloranilin im Ölbad so lange zum Sieden erhitzt, bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht. Dann wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und alkalisch gestellt. Unter gleichzeitiger Verseifung der Acetylgruppe wird das Lösungsmittel mit Wasserdampf abgeblasen; das entstandene 4, 5-Dichlorsalicylsäure-3', 4'-dichloranilid wird noch aus Eisessig umkristallisiert, F. = 258 bis 259°.

Beispiel 3

4, 5-Dichlorsalicylsäure-2', 4'-dichloranilid

21 Teile 4, 5-Dichlorsalicylsäure und 16 Teile 2, 4-Dichloranilin werden in 400 Teilen Chlorbenzol gelöst und 0,5 Teile Aluminiumchlorid und 6 Teile Phosphortrichlorid zugegeben. Diese Suspension wird so lange zum Sieden erhitzt, bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht, was nach ungefähr 2 bis 3 Stunden der Fall ist. Die chlorbenzolinische Lösung wird dann mit Wasser vermischt und mit Soda auf pH 8 bis 8,5 gestellt. Das Chlorbenzol wird mit Wasserdampf abgeblasen und der Destillationsrückstand aus Eisessig umkristallisiert. Das neue Anilid schmilzt bei 232 bis 233°.

4, 5-Dichlorsalicylsäure-2', 3', 4'-trichloranilid

21 Teile 4, 5-Dichlor-2-oxybenzol-1-carbonsäure, 0,4 Teile wasserfreies Aluminiumchlorid und 19,5 Teile 2, 3, 4-Trichloranilin werden in 400 Volumteilen Chlorbenzol suspendiert und 6 Teile Phosphortrichlorid zugesetzt. Die Mischung wird so lange zum Sieden erhitzt, bis klare Lösung eingetreten ist und keine Salzsäure mehr entweicht. Die filtrierte Lösung wird mit Soda neutralisiert, das Chlorbenzol mit Wasserdampf entfernt und der Rückstand abfiltriert. Das erhaltene 4, 5-Dichlor-2-oxybenzoyl-2', 3', 4'-trichloranilid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthylenglykolmonomethyläther bei 254 bis 255°.

Beispiel 5

5-Chlorsalicylsäure-2', 3', 4'-trichloranilid

18 Teile 5-Chlor-2-oxybenzol-1-carbonsäure, 19,5 Teile 2, 3, 4-Trichloranilin, 0,4 Teile Aluminiumchlorid und 6 Teile Phosphortrichlorid werden in 400 Volumteilen Chlorbenzol suspendiert und so lange zum Sieden erhitzt, bis klare Lösung eingetreten ist. Es wird heiß filtriert, mit Soda neutralisiert und das Lösungsmittel mit Wasserdampf abgetrieben. Das aus Äthylenglykolmonomethyläther umkristallisierte 5-Chlor-2-oxybenzoyl-2', 3', 4'-trichloranilid schmilzt bei 248 bis 249°.

In ähnlicher Weise, wie in den Beispielen beschrieben, sind die in nachfolgender Tabelle enthaltenen Salicylanilide hergestellt worden. Ihre baktericiden Eigenschaften wurden an Staphylococcus aureus wie folgt bestimmt:

Eine Standardsuspension, die durch Abschwemmung der Testkeime von 16stündigen Agarkulturen mit sterilem Leitungswasser hergestellt und deren Dichte auf 85 % Lichtdurchlässigkeit im sogenannten BIO-PHOTO-COL-Apparat von Hellige eingestellt wird, wird mit gleichen Teilen abgestufter Verdünnungen der zu prüfenden Desinfektionsmittel (in wäßrigen Lösungen) gemischt. Einwirkungsdauer 10 Minuten; Temperatur 20°.

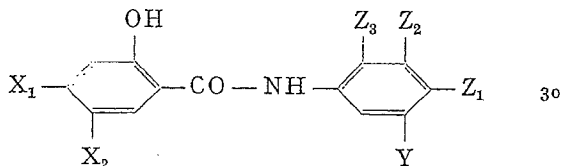
Am Ende der Einwirkung werden von jedem Reaktionsgemisch je zwei Subkulturen in Glukosebouillon angelegt. Die Subkulturen werden bei 37° bebrütet. Die Entwicklung bzw. Sterilität der Subkulturen wird nach 48 Stunden festgestellt. Die baktericide Aktivität eines Desinfektionsmittels wird durch die minimale Konzentration gekennzeichnet, die eine Standardsuspension von Testkeimen unter bestimmten Bedingungen mit Sicherheit abtötet. Die minimale baktericide wirkende Konzentration wird mit abgestuften Konzentrationen nach dem Prinzip des Verdünnungsverfahrens ermittelt und in 10⁻⁶ Mol ausgedrückt.

Nr.	Halogenierte Salicylsäure	Halogeniertes Anilin	F.	Minimale baktericide wirkende Konzentration, in 10 ⁻⁶ Mol ausgedrückt
1	5-Chlorsalicylsäure	3, 4-Dichloranilin	246 bis 248°	6,25
2	desgl.	3-Trifluormethyl-4-chloranilin	229 bis 230°	6,25
3	desgl.	3, 4, 5-Trichloranilin	283 bis 284°	3,1
4	desgl.	2, 4, 5-Trichloranilin	219 bis 221°	6,6
5	4-Chlorsalicylsäure	3, 4-Dichloranilin	221 bis 222°	12,5
6	desgl.	3, 4, 5-Trichloranilin	261 bis 262°	3,1
7	desgl.	2, 4, 5-Trichloranilin	251 bis 252°	6,1
8	desgl.	3-Trifluormethyl-4-chloranilin	183 bis 184°	12,5

Nr.	Halogenierte Salicylsäure	Halogeniertes Anilin	F.	Minimale baktericid wirkende Konzentration, in 10 ⁻⁶ Mol ausgedrückt
9	4, 5-Dichlorsalicylsäure	3, 4-Dichloranilin	258 bis 259°	3,1
10	desgl.	2, 4, 5-Trichloranilin	223 bis 224°	12,5
11	desgl.	3, 4, 5-Trichloranilin	276 bis 277°	3,1
12	4, 5-Dichlorsalicylsäure	3-Trifluormethyl-4-chlor-anilin	225 bis 226°	6,25
13	4-Methyl-5-chlorsalicylsäure	3, 4-Dichloranilin	280 bis 281°	6
14	desgl.	3, 4, 5-Trichloranilin	275 bis 276°	3,0
15	desgl.	3-Trifluormethyl-4-chlor-anilin	195 bis 196°	3,0
16	4, 5-Dichlorsalicylsäure	2, 4-Dichloranilin	232 bis 233°	6,6
17	desgl.	2, 5-Dichloranilin	222 bis 223°	6,6
18	desgl.	4-Chloranilin	258 bis 259°	3,1
19	desgl.	2, 3, 4-Trichloranilin	254 bis 255°	3,1
20	5-Chlorsalicylsäure	desgl.	248 bis 249°	3,1

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von baktericiden Salicyl- 25
aniliden der allgemeinen Formel



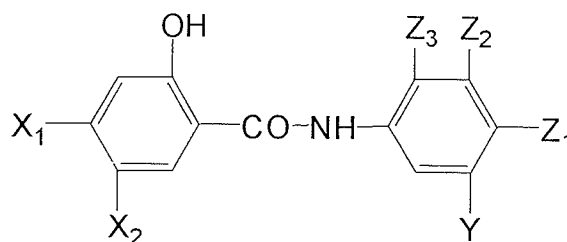
in der X₁ Wasserstoff, Chlor oder, wenn X₂ ein Chlor- 35
atom ist, auch eine Methylgruppe und X₂ Wasserstoff
oder Chlor bedeutet, wobei einer der Substituenten X₁
oder X₂ Chlor sein muß und Y Wasserstoff, Chlor oder

Trifluormethyl, Z₁, Z₂, Z₃ Wasserstoff oder Chlor oder
Z₃ auch eine Methylgruppe bedeuten können, wobei
Z₃ und Y Chloratome sind, wenn Z₁ Wasserstoff be-
deutet, und wobei mindestens in einem der Paare
X₁X₂, YZ₁ oder Z₁Z₂ beide Symbole nicht Wasserstoff
bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man ent-
sprechend substituierte, reaktionsfähige 2-Oxy- oder
2-Acyloxybenzoesäurederivate mit entsprechend sub-
stituierten Anilinen in an sich bekannter Weise um-
setzt und gegebenenfalls anschließend die O-Acyl-
gruppe abspaltet.

Entgegengehaltene ältere Rechte:
Deutsches Patent Nr. 920 790.

The present invention relates to a process for the manufacture of bactericidal salicylanilides, which are very effective disinfective agents.

It has been found that salicylanilides of the general formula below are characterized by having particularly strong bactericidal properties:



where X_1 is hydrogen, chlorine or, if X_2 is a chlorine atom, also represents a methyl group and when X_2 means hydrogen or chlorine, while one of the substitutes X_1 or X_2 must be chlorine and Y hydrogen, chlorine or trichlorofluormethyl, Z_1 , Z_2 and Z_3 hydrogen or chlorine, or Z_3 may also represent a methyl group, in which case Z_3 and Y are chlorine atoms, when Z_1 represents hydrogen and where at least in one of the pairs X_1X_2 , YZ_1 , or Z_1Z_2 both symbols do not represent hydrogen. They are prepared by reacting correspondingly substituted, reactive 2-oxy- or 2-acyloxy benzoic acid derivatives with corresponding anilines using established methods and eliminating the O-acyl group subsequently if required.

In the process according to the present invention reactive benzoic acid derivatives are substituted with 2-oxy-benzene-1-carboxylic acid halogenides and 2-acyloxy-benzene-1-carboxylic acid halogenides; in particular, the corresponding acid chlorides come under deliberation. When 2-acyloxybenzoyl halogenides are used, the acyloxy group has to be saponified under mild conditions

at the end to a hydroxyl group, for example, with non-caustic alkalis in either aqueous or organic-aqueous solvents. In the process according to the invention it is not necessary to start from the carboxylic acid halogenides themselves. An already established and particularly advantageous preparation method is characterized in that suitable 2-oxybenzoic acids being heated together with chloraminobenzene compounds in inert organic solvents such as toluene, chlorobenzene, nitrobenzene, or kerosene, with dehydrating agents such as phosphorous trichloride, in the presence of small amounts of aluminum chloride.

In the process according to the present invention, for example, the following chlorinated 2-oxybenzene-1-carboxylic acids or their acylated derivatives can be used: 4- or 5-chloro-2-oxybenzene-1-carboxylic acid, 4-methyl-5-chloro-2-oxybenzene-1-carboxylic acid, 4,5-dichloro-2-oxybenzene-1-carboxylic acid.

Suitable aminobenzene compounds are 4-chloro, 2,4- or 2,5-dichloro and 2,4,5-trichloroaniline or 3,4-dichloro-6-methylaniline. Particularly advantageous compounds are 3,4-dichloroaniline, 3-trifluoromethyl-4-chloroaniline, 2,3,4-trichloroaniline, and 3,4,5-trichloroaniline.

Salicylanilides in the form of cold, soluble powder according to the present invention are clear in aqueous-alcoholic solutions of strong alkalis. They have very good bactericidal properties and are used either alone or in mixtures with other substances in, for example, cleaning agents, ointment bases, and creams that disinfect materials treated with them.

The following examples illustrate the invention. Portions, unless otherwise specified, refer to parts by weight and temperatures are given in degrees Celsius. Parts by weight are

related to parts by volume in the same proportion as kilogram to liter.

Example 1

5-Chlorosalicylic acid-3', 4'-dichloroanilid

43 parts of 5-chlorosalicylic acid and 40 parts of 3,4-dichloroaniline are dissolved in 450 parts of chlorobenzene and 1 part of aluminum chloride; then, 15 parts of phosphorous trichloride are added. This suspension is heated to and kept at boiling point until no more hydrogen chloride escapes, which occurs after approximately 2-3 hours. The chlorobenzene solution is then mixed with water and adjusted with soda to a pH of 8 to 8.5. The chlorobenzene is then blown off with steam and the distillation residue, following filtration and drying, is recrystallized in chlorobenzene. The new anilid melts at 246 to 248°.

Example 2

4,5-Dichlorosalicylic acid-3',4'-dichloroanilid

185 parts of 3,4-dichlorophenyl sodium salt are dried in an autoclave for 3 hours at 100 to 110° under reduced pressure. After cooling to 35 to 40° CO₂, a pressure of 8 atm is applied. Then, it is heated to and kept at 150 to 160° for 6 hours. The contents of the autoclave are put in 1,000 parts of water, and the 3,4-dichlorosalicylic acid is precipitated with hydrochloric acid. After recrystallization in diluted alcohol, it has a melting point of 206 to 207°.

21 parts of 4,5-dichlorosalicylic acid are mixed with 50 parts of benzene and 50 parts of acetic anhydride. To this is

added a trace of a mixture of sulfuric acid and glacial acetic acid, and the result is then heated to 80 to 90°. After cooling, suction and then washing with a little benzene and water are followed by drying. 2-acetoxy-4,5-dichlorobenzoic acid is obtained in the form of white crystals with F.=163 to 165°.

21.5 parts of 4,5-dichloro-2-acetoxy benzoic acid are stirred with 30 parts of freshly distilled thionylchloride; to this is added 0.1 part of pyridine in 1 part of benzene. This is stirred at 45 to 50° until the reaction is completed. Finally, it is diluted with a little benzene and then evaporated in a vacuum at 50 to 60°.

The raw acid chloride serving as a crude material, a faintly yellow oil, is suspended in 400 parts by volume of chlorobenzene, and together with 16 parts of 3,4-dichloroaniline is heated in an oil bath to and kept at boiling point until no further hydrogen chloride escapes. Then, the reaction mixture is poured into water and is alkalinized. During simultaneous saponification of the acetyl group, the solvent is blown off with steam; the formed 4,5-dichlorosalicylic acid-3,4-dichloroanilid is then recrystallized in glacial acetic acid, F.= 258 to 259°.

Example 3

4,5-Dichlorosalicylic acid-2',4'-dichloroanilid

21 parts of 4,5-dichlorosalicylic acid and 16 parts of 2,4-dichloroaniline are dissolved in 400 parts of chlorobenzene and 0.5 parts of aluminum chloride, and 6 parts of phosphorous trichloride added. This suspension is then heated to and kept at boiling point until no further hydrogen chloride escapes, which occurs after approximately 2-3 hours. The chlorobenzene solution

is then mixed with water and adjusted with soda to a pH of 8 to 8.5. The chlorobenzene is then blown off with steam and the distillation residue is recrystallized in glacial acetic acid. The new anilid melts at 232 to 233°.

Example 4

4,5-Dichlorosalicylic acid-2',4'-dichloroanilid

21 parts of 4,5-dichloro-2-oxybenzene-1-carboxylic acid, 0.4 parts of anhydrous aluminum chloride and 19.5 parts of 2,3,4-trichloroaniline are suspended in 400 parts by volume of chlorobenzene, and 6 parts of phosphorous trichloride are added. This mixture is then heated to and kept at boiling point until a clear solution has been obtained and no further hydrochloric acid escapes. The filtered solution is then neutralized with soda, chlorobenzene is removed with steam and the residue is filtered off. The 4,5-dichloro-2-oxybenzoyl-2,3,4-trichloroanilid obtained melts after recrystallization in ethylene glycol monomethyl ether at 254 to 255°.

Example 5

5-Dichlorosalicylic acid-2',3',4'-trichloroanilid

18 parts of 5-dichloro-2-oxybenzene-1-carboxylic acid, 19.5 parts of 2,3,4-trichloroaniline and 0.4 parts of aluminum chloride and 6 parts of phosphorous trichloride are suspended in 400 parts by volume of chlorobenzene, and heated to and kept at boiling point until a clear solution is obtained. The solution is filtered hot, neutralized with soda and the solvent is blown off with steam. The 5-dichloro-2-oxybenzoyl-2',3',4'-trichloroanilid recrystallized from ethylene glycol monomethyl ether melts at 248

to 249°.

The salicylanilides listed in the following table are prepared similarly by the procedure described in the examples. Their bactericidal properties were determined using *Staphylococcus aureus* as follows:

A standard suspension prepared using the runoff of test germs from 16-hour agar cultures with sterile tap water, adjusted to a density of 85% translucence in BIO-PHOTO-COL apparatus manufactured by Heilige, is mixed with equal amounts of graded dilutions of the disinfective agents to be tested (in aqueous solution). The period of exposure is 10 minutes; temperature 20°.

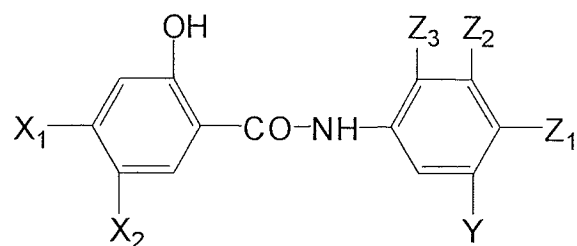
At the end of the exposition time two subcultures in glucose bouillon each are prepared from each reaction mixture. The subcultures are incubated at 37°. The growth or sterility of the subcultures is determined after 48 hours. The bactericidal activity of the disinfective agent is characterized by the minimum concentration at which a standard suspension of the test germ is assuredly killed under certain conditions. The minimal bactericidal effective concentration is determined through graded concentrations according the principle of the dilution technique and is expressed in 10^{-6} mol.

No.	Halogenated salicylic acid	Halogenated aniline	F.	Minimal bactericidal effective concentration, expressed in 10^{-6} mol
1	5-chlorosalicylic acid	3,4-dichloroaniline	246 to 248°	6.25
2	likewise.	3-trifluoromethyl-4- chloroaniline	229 to 230°	6.25
3	likewise.	3,4,5-trichloroaniline	283 to 284°	3.1
4	likewise.	2,4,5-trichloroaniline	219 to 221°	6.6
5	4-chlorosalicylic acid	3,4-dichloroaniline	221 to 222°	12.5
6	likewise.	3,4,5-trichloroaniline	261 to 262°	3.1
7	likewise.	2,4,5-trichloroaniline	251 to 252°	6.1
8	likewise.	3-trifluoromethyl-4- chloroaniline	183 to 184°	12.5

No.	Halogenated salicylic acid	Halogenated aniline	F.	Minimal bactericidal effective concentration, expressed in 10 ⁻⁶ mol
9	4,5-dichlorosalicylic acid	3,4-dichloroaniline	258 to 259°	3.1
10	likewise.	2,4,5-trichloroaniline	223 to 224°	12.5
11	likewise.	3,4,5-trichloroaniline	276 to 277°	3.1
12	4,5-dichlorosalicylic acid	3-trifluoromethyl-4- chloroaniline	225 to 226°	6.25
13	4-methyl-5-chlorosalicylic acid	3,4-dichloroaniline	280 to 281°	6
14	likewise.	3,4,5-trichloroaniline	275 to 276°	3.0
15	likewise.	3-trifluoromethyl-4- chloroaniline	195 to 196°	3.0
16	4,5-dichlorosalicylic acid	2,4-dichloroaniline	232 to 233°	6.6
17	likewise.	2,5-dichloroaniline	222 to 223°	6.6
18	likewise.	4-chloroaniline	258 to 259°	3.1
19	likewise.	2,3,4-trichloroaniline	254 to 255°	3.1
20	5-chlorosalicylic acid	likewise.	248 to 249°	3.1

Claim:

Process of the manufacture of bactericidal salicylanilides of the general formula,



where X_1 is hydrogen, chlorine or, if X_2 is a chlorine atom, also represents a methyl group and when X_2 means hydrogen or chlorine, while one of the substitutes X_1 or X_2 must be chlorine and Y hydrogen, chlorine or trichlorofluormethyl, Z_1 , Z_2 and Z_3 hydrogen or chlorine, or Z_3 may also represent a methyl group, in which case Z_3 and Y are chlorine atoms, when Z_1 represents hydrogen and where at least in one of the pairs X_1X_2 , YZ_1 or Z_1Z_2 both symbols do not represent hydrogen, is characterized in that correspondingly substituted, reactive 2-oxy- or 2-acyloxy benzoic acid derivatives are reacted with the corresponding anilines using established methods and eliminating the O-acyl group subsequently if required.

Older patent citations:

German patent No. 920 790